

**Е.С. Бандоровская, С.А. Неноглядов**  
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТФОРМИНА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО**  
**ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОАДЕНОМЫ**

**Научный руководитель: ассист. К.А. Прудникова**

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**E.S. Bendorovskaya, S.A. Nenoglyadov**  
**USE OF METFORMIN FOR DRUG TREATMENT OF FIBROADENOMA**

**Tutor: assistant K.A. Prudnikova**

*Department of Pharmacology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В данной статье проведен анализ литературных данных применения метформина в качестве лекарственного препарата для лечения фиброаденомы за последние 5 лет. Полученные данные свидетельствуют о высокой перспективности использования метформина как фармакологического средства для лечения фиброаденомы молочной железы.

**Ключевые слова:** метформин молочная железа фармакотерапия фиброаденома.

**Resume.** This article analyzes the literature data on the use of metformin as a drug for the treatment of fibroadenoma over the past 5 years. The data obtained indicate high prospects for the use of metformin as a pharmacological agent for the treatment of fibroadenoma of the mammary gland.

**Keywords:** fibroadenoma metformin mammary gland pharmacotherapy.

**Актуальность.** Фиброаденома является одним из наиболее распространенных доброкачественных опухолевидных образований молочной железы у женщин в возрасте 20-35 лет, распространенность заболевания достигает 25%. Несмотря на её доброкачественный характер, фиброаденома вызывает физический и психологический дискомфорт, требует постоянного наблюдения или хирургического вмешательства в ряде случаев. В настоящее время особый интерес приобретает поиск эффективных методов медикаментозного лечения, способных заменить или отсрочить проведение хирургического вмешательства. Одним из перспективных лекарственных препаратов, который можно использовать для лечения фиброаденомы, является метформин.

**Цель:** анализ литературных источников современных медицинских и биологических исследований возможности применения метформина в качестве лекарственного препарата для лечения фиброаденомы молочной железы.

**Задачи:**

1. Анализ современных литературных данных о патогенезе фиброаденомы молочной железы с учётом гормональных и метаболических факторов.

2. Изучение молекулярных механизмов действия метформина, включая его влияние на инсулиновую и IGF-1 сигнализацию, активацию АМФК-пути и регуляцию активности ароматазы.

3. Определение перспективных направлений для дальнейших исследований по лечению фиброаденомы молочной железы с использованием метформина.

**Материалы и методы.** В исследовании использовались научные статьи и исследования, представленные в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar.

**Результаты и их обсуждение.** Фиброаденома – это самая распространенная доброкачественная опухоль молочной железы, которая обычно встречается у женщин. Выделяют несколько причин её развития: гормональный дисбаланс, нарушение клеточной пролиферации и дифференцировки клеток и нарушение молекулярных механизмов. Повышенный уровень эстрогенов способствует гиперплазии эпителиальных клеток молочных протоков и ацинусов, что приводит к их увеличению в объёме. Прогестерон стимулирует пролиферацию стромальных клеток – фибробластов, что вызывает усиление образования фиброзной ткани. Этот баланс между эпителиальной и стромальной пролиферацией является основой формирования фиброаденомы. В ответ на гормональные стимулы происходит нарушение нормальной дифференцировки клеток, что ведёт к образованию уплотненных областей в строме и увеличению количества эпителиальных клеток. Нарушения в регуляции клеточного цикла, а также эпигенетические изменения могут способствовать бесконтрольному делению клеток. Эти процессы влияют на экспрессию генов, которые регулируют клеточную пролиферацию и апоптоз. Однако, четкий механизм патогенеза пока не установлен.

Метформин – гипогликемическое средство, бигуанид, который применяется как препарат для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В настоящее время существуют исследования об эффективном использовании метформина для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических, нейродегенеративных, вирусных и онкологических заболеваний.

В контексте изучения влияния метформина на фиброаденому важную роль играют антионкогенный и антиэстрогенный механизмы действия. Метформин стимулирует АМФК, который подавляет один из главных регуляторов транскрипции генов и синтеза белка – mTOR. Соответственно происходит снижение инициации роста, пролиферации и дифференцировки клеток, в том числе и опухолевых. Также АМФК стабилизирует активность транскрипционного фактора p53 – одного из опухолевых супрессоров и подавляет экспрессию протоонкогена cMyc, что приводит к замедлению онкогенеза. Помимо этого, метформин участвует в ингибировании 1-го комплекса дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях, что приводит к дефициту энергетических запасов в клетке и запускает митохондриальный оксидативный стресс, в ходе которого активные формы кислорода повреждают ДНК опухолевой клетки. Установлено, что метформин активирует путь АМФК/SIRT1/NF-κB, приводящий к запуску каспазы-3 и расщеплению белка газдермина E, что приводит к образованию многочисленных пор в плазматической мембране раковой клетки и обуславливает её гибель посредством пироптоза.

Антиэстрагеновый механизм действия метформина обусловлен снижением уровня инсулина и IGF-1, которые напрямую стимулируют активность ароматазы в жировой ткани. Это происходит благодаря активации метформином АМФК, которая ингибирует транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию ароматазы. Снижая уровень инсулина и IGF-1 уменьшается активность ароматазы и соответственно снижается синтез эстрогенов на уровне транскрипции, которые играют

важную роль в патогенезе фиброаденомы молочной железы. Также снижается экспрессия эстрогеновых рецепторов на уровне транскрипции и трансляции, что приводит к снижению чувствительности клеток к эстрогенам.

Согласно актуальным клиническим исследованиям (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8377455/>), метформин, в дозировке 1000 мг/сут при приёме в течении 6 месяцев, показал тенденцию к снижению размеров и количества фиброаденом в молочной железе без серьёзных побочных эффектов, что позволяет рассматривать его потенциальную неинвазивную альтернативу хирургическому лечению.

В исследовании приняли участие 175 женщин с подтвержденным диагнозом фиброаденома молочной железы. 83 из них получали лечение метформином (группа 1), и 92 получали плацебо (группа 2). Оценивалось изменения размера и количества фиброаденом у женщин в начале исследования и после 6 месяцев применения метформина. Опухоль уменьшалась в размерах или не увеличивалась у 90% женщин из группы 1. В то время как у женщин в группе 2 наблюдалось увеличение размеров фиброаденом в среднем на 20%. Отношение шансов при увеличении размеров менее чем на 20% составлял 1,48 (ДИ= 1,10-1,99) в группе 1 по сравнению с группой 2. Отношение шансов на увеличение размеров фиброаденом менее чем на 20% были выше у женщин с множественными фиброаденомами (ОШ=4,67; ДИ= 1,34-16,28).

Результаты показывают на благоприятный эффект у женщин со множественными фиброаденомами, что также свидетельствует о эффективности метформина. Для подтверждения полученного в исследованиях результатов необходимо проведение более масштабного клинического исследования с использованием различных доз и длительности применения метформина у пациентов с единичными и множественными фиброаденомами.

### **Выводы:**

1. Метформин благодаря своим антипролиферативным, антиэстрогеновым и метаболическим эффектам рассматривается как перспективное средство для неинвазивного медикаментозного лечения фиброаденомы молочной железы.

2. Использование метформина может замедлять рост опухоли и снижать необходимость хирургического вмешательства, что особенно важно для сохранения эстетики молочной железы и повышения качества жизни пациенток.

3. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности применения метформина для лечения фиброаденомы молочной железы.

### **Литература**

1. Lebron L., Beltrán L., Fernández I. et al. Metformin as a potential therapeutic option for fibroadenoma: A systematic review // Breast Cancer Research and Treatment. – 2022. – Vol. 193, № 2. – P. 245-254. – DOI: 10.1007/s10549-022-06568-6.
2. Kumar S., Sharma P., Singh A.K. et al. Antiproliferative effects of metformin on benign breast tumors: A prospective clinical study // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 106, № 8. – P. e3123-e3132. – DOI: 10.1210/clinem/dgab312.
3. Alvarez-Garcia V., Chen M., Oliva B. et al. Metformin inhibits fibroadenoma growth via AMPK-mediated suppression of mTOR signaling // Oncotarget. – 2020. – Vol. 11, № 45. – P. 4103-4115. – DOI: 10.18632/oncotarget.27789.

4. Wang Y., Li H., Zhang J. et al. The role of metformin in reducing the risk of benign breast diseases: A meta-analysis // European Journal of Pharmacology. – 2023. – Vol. 938. – P. 175442. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175442.